

犬糸状虫症に対する Milbemycin D の予防効果

坂本 紘・大石明広・古川雅浩・古川彰宏

青木幸博・肥後隆志*

(家畜外科研究室)

昭和60年8月8日 受理

Prophylactic Efficacy of Milbemycin D against *Dirofilaria immitis* Infection in Dogs

Hiroshi SAKAMOTO, Akihiro OHISHI, Masahiro FURUKAWA, Akihiro FURUKAWA,
Yukihiro AOKI and Takashi HIGO*

(Laboratory of Veterinary Surgery)

緒 言

犬糸状虫症はわが国の犬の後天性心疾患の最も大きな原因の1つである。本症に対する内科的^{3,18)}、外科的治療法⁹⁾が多数の研究者により開発、改良を加えられてきた。しかしながらいずれの方法にも一長一短があり、完全な虫体除去効果や症状の改善は期待しえず、その安全性についても問題点を多々有している^{3,12,15)}。

上記の事情により、最近では犬糸状虫症は治療よりも感染予防に主眼がおかれつつある。感染予防剤としてジェチルカルバマジンやレバミゾールが使用されている⁸⁾。ジェチルカルバマジンは子虫保有犬に投与するとショックが発現する場合があります、その投与は禁忌とされている^{8,16)}。一方、レバミゾールは副作用は極めて少ないとされているが^{8,13,20,24)}。Jackson は20%の犬に嘔吐、下痢、食欲不振などの消化器症状が発現したと報告している⁶⁾。また、両剤とも感染期間中より感染期間終了後1カ月間、連日または隔日経口投与を行わねばならない。

上記のごとく、現在使用されている感染予防剤は副作用や投与法の繁雑さなど少なからず問題点²⁵⁾を残しており、より副作用の少ない投与法の簡単な犬糸状虫感染予防剤の出現が強く望まれている。すでに米国においては抗線虫作用を有す抗生物質 Avermectin の犬糸状虫感染予防効果について基礎的実験が行われ^{1,2,11)}、その簡便な投与法による臨床応用が期待さ

れている。

今回、著者らはわが国で開発された Avermectin と類似の構造を持ち²¹⁾、同様の作用を有すとされているマクロライド系抗生物質 Milbemycin D^{4,5,7)}を用い本剤の犬糸状虫感染予防効果を確認するために自然感染予防試験を行った。併せて、本剤投与時の一般状態の変化を観察し、副作用の発現についても検討した。

材 料 と 方 法

1. 感染予防試験

(1) 試験期間および供試犬

第1回試験は昭和57年4月より昭和58年3月まで、第2回試験は昭和58年4月より昭和59年3月までと、2年次にわたり試験を実施した。

供試犬は2年次とも冬期出産の生後、感染期を経ない子犬を鹿児島県下の畜犬管理センターより搬入し、各種ワクチン接種および駆虫を行った後、2週間の予備飼育を行い、臨床的に健康と判定されたものを用いた。試験犬を雌、雄の2群にわけそれぞれの群を無作意に2群に区別し、第1回試験では投薬群25頭(♀13, ♂12)、対照群25頭(♀12, ♂13)とし、第2回試験では投薬群50頭(♀25, ♂25)、対照群50頭(♀22, ♂28)計150頭を用いた。飼育場所は本学家畜病院の裏に追い込み犬舎10棟を並列し、各犬舎に投与群、対照群を同居させ、感染機会の均一化を計った。

(2) 供試薬剤と投与量

供試薬剤は三共(株)より提供された Milbemycin D 100倍散を用いた。投与量および投与間隔は多川らの人口感染試験の結果に基づき^{22,23)}、1mg/kg をゼラチンカプセルに充填し、給餌前に強制経口投与した。

本論文の要旨は昭和50年度日本臨床獣医学会(九州地区)において口頭発表した。

* 中央愛犬病院 Chuo Aiken Animal Hospital

投与間隔は5週間とし投与期間は4月～11月とした。

(3) 効果の判定

投薬群では投薬後の一般状態を観察し、副作用の発現の有無を調べた。第1回、第2回試験とも12月より翌年3月試験終了時まで5週間隔で試験犬全頭についてフィルター集虫法¹⁴⁾にてマイクロフィラリアの有無を検査した。第1回試験では昭和58年3月中旬、第2回試験では昭和59年3月上旬に全頭安楽死後、直ちに剖検を行い、心臓および肺動脈内の犬糸状虫の寄生状況や主要臓器の病変の有無を肉眼的に観察した。

2. 副作用に関する試験

(1) 供試犬

試験犬は鹿児島市畜犬管理センターより搬入した犬30頭、飼主の了解をえられた本学家畜病院外来犬37頭計67頭(年齢1～9歳)をTable 2に示す4群に区分し実験に供した。犬糸状虫感染の有無の判定にはフィルター集虫法、アセトン集虫を併用しマイクロフィラリアの検出により判定した。

(2) 供試薬剤と投与量

供試薬剤および投与法は感染予防試験と同様とした。投与量は安全性を確認するため1mg/kgと5mg/kgの2群にわけた。

(3) 検査および一般症状の観察

全群について投与前より投与後5時間まで1時間間隔で体温、心拍数、一般症状について観察した。異常が認められた試験犬は状態が投薬前の状態に回復するまで、経過を観察した。I、III群の各3頭について投薬前・後のマイクロフィラリア数の変動についてフィルター集虫法を用い観察した。

結 果

1. 感染予防試験

(1) 剖検所見

第1回、第2回試験で剖検によって確認された犬糸状虫の寄生状況を集計したものをTable 1に示した。表に示した頭数は試験期間中に真菌症や疥癬症を発症し、淘汰したものを除外した試験終了時まで、他の薬剤を一切投与していないのみを対象とした。投薬群では全頭とも犬糸状虫の寄生が認められなかったが、対象群では69頭中34頭に右心室あるいは肺動脈内に犬糸状虫1～23隻、平均6隻の寄生が認められ49.3%と高い寄生率を示した。投薬群、対象群ともに主要臓器に肉眼的著変は認められなかった。

(2) 一般症状およびマイクロフィラリア検査

検査群では投薬後の一般症状に何ら異常が認められ

Table 1. Prophylactic effect of Milbemycin D

Group	No. Dogs	Necropsy		
		mf	D. immitis	
		No. Positive	No. Positive	% Positive
Experimental dogs	65	0	0	0
Control dogs	69	18	34	49.2

mf: microfilaria

なかった。発育状態も対象群との間に有意の差はなかった。対象群では18頭に1～3月の間に末梢血中にマイクロフィラリアが検出された。

2. 副作用に関する試験

(1) 各群の副作用発現率と副作用の種類

各群の投薬後に認められた副作用の発現件数と症状をTable 3に示した。Fig. 1は各群の副作用の発現率を示したものである。各群の副作用発現率を比較すると、I群29.6%、III群45%、II、IV群各10%と未感染犬群に比べ感染犬群では約3～4.5倍の高率を示した。また、感染犬群では1mg/kg投薬群に比べ5mg/kg投薬群では約1.5倍の副作用の発現が認められた。未感染犬群では投薬量による副作用発生率の差はみられなかった。本剤投与による副作用と判定された主な症状はI、III群では活動性の低下、体のふらつき、嘔吐などで、II、IV群では嘔吐であった。これらの副作用はいずれも投薬後3時間前後に発現している。嘔吐の回数は1～3回と一過性のものであった。活動性の低下の持続時間はほとんどが5～10時間であったが、I、III群の各1頭に完全に回復するのに48時間を要した症例があった。しかし、これらの症例で活動性が低下しているにもかかわらず採食、飲水、排尿、排便などの行動は自力でとることが可能であり、量、回数もほとんど投与前と変らなかった。すべての副作用発現犬はなんら治療を施すことなく時間の経過とともに回復した。副作用発現犬に30日後に前回と同量を再投与したが、I、III群の各1頭に極めて軽度に活動性の低下がみられたのみで、他の試験犬には副作用は再現しなかった。

Table 2. Experimental groups

	microfilaria	dose	No. dogs
Group I	+	1 mg/kg	27
Group II	-	5 mg/kg	10
Group III	+	5 mg/kg	20
Group IV	-	1 mg/kg	10

Table 3. Adverse reaction in 4 experimental groups

	Type of Reaction					
	loss of activity	ataxia	turemor	accelerated respiration	vomiting	diarrhea
group I	3	1	—	1	1	1
group II	—	—	—	—	1	—
group III	7	4	1	—	2	—
group VI	—	—	—	—	1	—

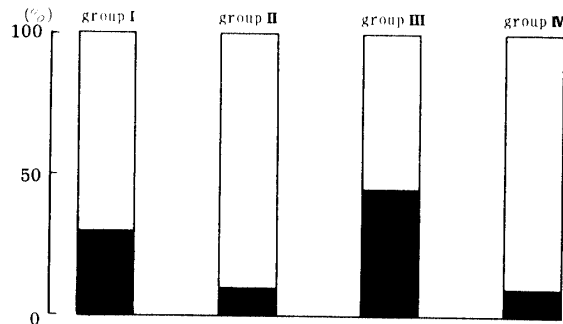


Fig. 1. Adverse reaction-inducement rate with Milbemycin D.

(2) 体温, 心拍数の変化

各群の投薬後の体温の変化を Fig. 2 に, 心拍数の変化を Fig. 3 に示した. 体温, 心拍数ともに I, II, III 群では著変が認められなかったが, IV 群では軽度の

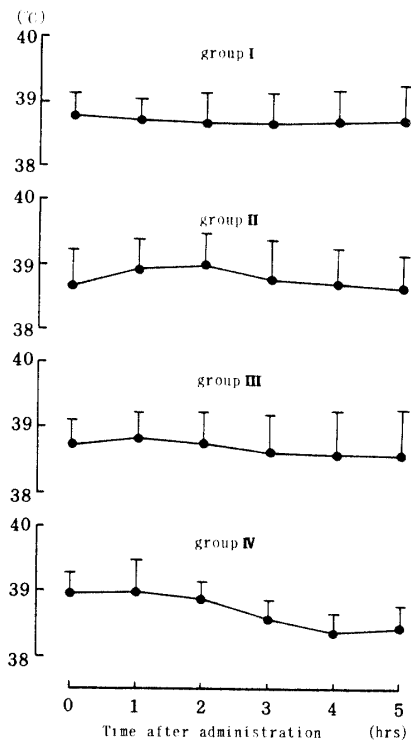


Fig. 2. Changes of body temperature with Milbemycin D.

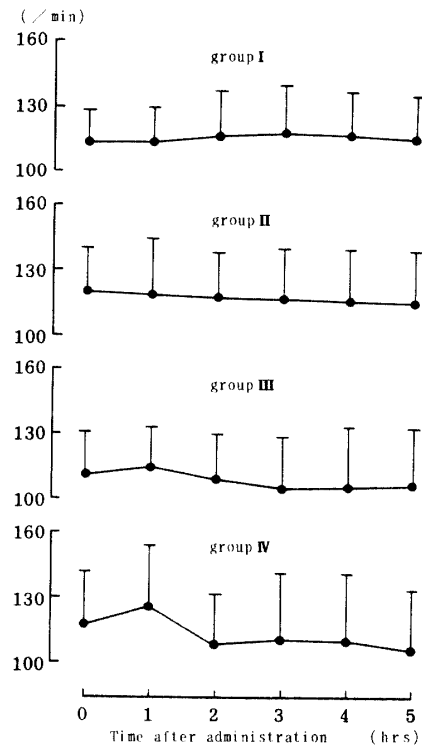


Fig. 3. Changes of heart rate with Milbemycin D.

低下がみられた. 副作用発現と体温, 心拍数との関連は活動性の低下を示した症例では軽度に体温, 心拍数が下降する傾向がみられた. その他の副作用ではなんら変化を認められなかった.

(3) 末梢血液中のマイクロフィラリア数の変動

末梢血液中のマイクロフィラリア数の変動を Fig. 4 に示した. 両群に投薬後一過性の上昇をみたものが各 1 例あったが, その他はすべて投薬後直ちに著大な減少を示した. 一過性に上昇した例も, その後は激減し, 投与後 5 時間では投与前値に対し 1mg/kg 投与群 5.1~6.4%, 5mg/kg 投与群 0.9~1.8% に減少した.

(4) その他の所見

感染犬群 2 頭, 未感染犬群 2 頭計 4 頭の妊娠犬が本試験に含まれていたがいずれも正常分娩で母子ともに健康であった.

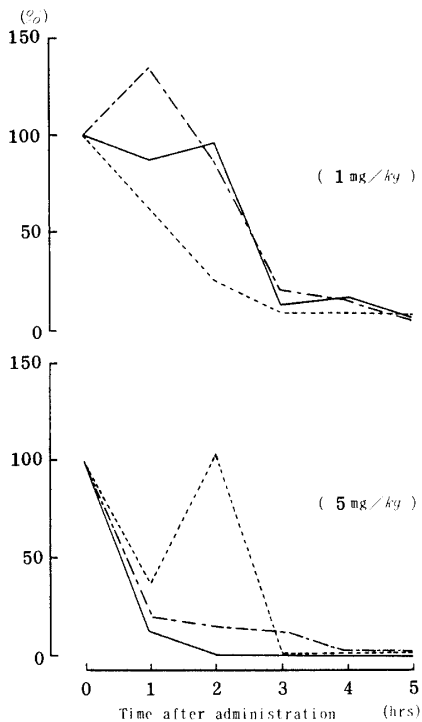


Fig. 4. Microfilarial response in microfilaremic dogs with Milbemycin D.
100% = Microfilaria counts before administration.

考 察

自然感染下において Milbemycin D 1mg/kg を 5 週間隔で経口投与することにより犬糸状虫感染が完全に予防され、本剤の有する強力な感染予防効果が確認された。これは多川らの人口感染試験の成績と一致するものであった^{22, 23)}。

犬糸状虫感染子虫は感染後約10日と65日に脱皮し、L₄ から L₅ となる¹⁵⁾。多川らの報告によれば、本剤は L₃ 末期より L₄ 末期の発育段階の幼虫に対する殺滅効果を有すとされている。本剤が従来の犬糸状虫感染予防薬に対し決定的に優れている点は、長期間にわたり、組織発育段階の感染子虫に対する殺滅効果を有するため、投薬間隔をはるかに延長できることである。現在使用されている予防薬においても、投薬間隔を延長する投与方法が検討されている。その一方法として早崎らはレバミゾールの間歇集中投与方法を開発し、投与方法の簡素化を計っている⁸⁾。しかしその実験成績によれば、感染期間中に2カ月間隔で日量 15mg/kg を2～3回に分服させることを5日間連続で行わなければ効果がなく、本剤の投与方法に比較すると、臨床獣医師あるいは飼主に対する負担ははるかに大きい。とくに感染期間の長い南九州や沖縄地方などにおいては本剤

の有効性は高いものがある。

本剤の主な副作用として、活動性の低下と嘔吐が認められた。活動性の低下の原因としては、本剤の駆虫作用が Avermectin と同様に、中枢神経系において抑制的に作用するγ-アミノ酪酸 (GABA) の放出を刺激する²¹⁾ 結果として、虫体が中枢性麻痺を起こすことと関連があると考えられる。すなわち、GABA 作用が虫体のみならず宿主側の中枢神経系にまで影響をおよぼしたため、活動性の低下が生じるものと考えられた。しかし、今回の試験では規定量の5倍量を投与した場合でも、活動性の低下が生命になんかの影響をおよぼすと判定された症例は一例もなく、この副作用は危険性の大きいものとは考えられなかった。嘔吐の発生機序については現在のところ不明である。しかし、本剤は吸収が極めて早く、投薬後1時間で血中濃度が最高値を示すとされており²¹⁾、本剤投与後による嘔吐は投薬後3～5時間で発生していることを考えると、嘔吐発生時には大部分の吸収が完了していると推定され、嘔吐が本剤吸収におよぼす影響は少ないものと思われた。また、仮に1回目投薬後に嘔吐が起り、薬剤の吸収が不十分であったとしても、2回目以降の投薬時に嘔吐が発現しなかったことより、1カ月間隔で投薬した場合には2回目の投薬で感染予防が可能となるということが、本剤の有利な点の1つであると考えられた。

今回の試験で1回目投薬時に副作用が発現した試験犬で、2回目投薬時に副作用が発現しなかったことは興味深い所見である。類似の現象はレバミゾール投与時にも観察されたと報告されている⁶⁾。この現象は未だ解明されていないが、この現象を応用し、初回に副作用の発現しないと考えられる微量投与を行うことにより、予防有効量投与時の副作用発現を抑制できるのではないかと考えられた。

今回の試験における副作用の発現率は、現在使用されている犬糸状虫感染予防薬と比較して、決して低いものではなかったが、その症状は一過性かつ軽微であり、臨床応用上危険性の大きいものとは考えられなかった。妊娠犬に対しても安全性の高いものと考えられた。マイクロフィラリアに対する殺滅効果を有すると考えられる結果が得られたが、試験例が少数なので今後さらに検討する必要がある。今回の試験から前述のごとき副作用発現率を低下させ、より安全性を高めることが可能であると示唆された。

本剤は犬糸状虫感染予防作用だけではなく、回虫、鉤虫、鞭虫などの消化管内寄生虫に対しても、同時に

殺滅効果を有すため¹⁷⁾、犬の健康管理上極めて有効な薬剤であると考えられた。

要 約

試験犬217頭を用い、Milbemycin D の犬糸状虫感染予防効果と安全性について検討し、以下の結果がえられた。

1. 野外での感染予防試験において対照群は49.3%の高い寄生率を示したのに対し、Milbemycin D 1 mg/kg を感染期間中、5週間隔で投与した群では、寄生率0%の結果がえられ、Milbemycin D の犬糸状虫感染に対する強力な予防効果が確認された。

2. 犬糸状虫感染犬、および未感染犬に対し 1 mg/kg, 5 mg/kg を投与した結果、感染犬群29.6%, 5 mg/kg 投与群45%, 未感染犬では 1 mg/kg, 5 mg/kg とそれぞれ10%の副作用と考えられる症状が発現し、未感染犬に比べ、感染犬では有意に副作用の発現が多く認められた。副作用の種類は活動性の低下、嘔吐、体のふらつきなどであったが、いずれも一過性で、なら治療を施すことなく回復し、臨床上危険性の高いものとは考えられなかった。副作用発現犬では再投薬時に、副作用がほとんどみられず、この現象を応用し、副作用発現率低下が可能であると示唆された。

3. Milbemycin D 1 mg/kg, 5 mg/kg, 投与では体温、心拍数に与える影響は少なかった。

4. 犬糸状虫感染犬でミクロフィラリア数が投薬直後より著明に減少を示した。

5. 本試験期間中4頭の試験犬が妊娠、出産したが、いずれも母子ともに、異常は認められなかった。

以上の結果より Milbemycin D は犬糸状虫感染予防薬として、有効かつ安全な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Blair, L. S. and Campbell, W. C.: Efficacy of ivermectin Against *Dirofilaria immitis* larvae in dogs 31, 60, and 90 days after infection. *Am. J. Vet. Res.*, **41**, 21: 2108, (1980)
- 2) Campbell, W. C. and Blair, L. S.: The avermectins: A new family of compounds with activity against *Dirofilaria immitis*. *HEARTWORM SYMPOSIUM '80*, 122-125, (1981)
- 3) 早崎峯夫・大石 勇: 犬糸状虫の化学療法 *獣医畜産新報*, **754**: 284-288, (1984)
- 4) 堀江牧夫・野田周作: Milbemycin-D による犬消化管内寄生虫の駆除試験. 第98回日本獣医学会講演要旨集, 96, (1984)
- 5) 堀江牧夫・野田周作・坂本 司・多川政弘・黒川和雄・白水完治・阿武雅夫: 犬消化管内寄生虫に対するミルベマイシンDの駆虫効果, 第96回日本獣医学会講演要旨集, 94, (1983)
- 6) Jackson, R. F.: Levamisole in *Dirofilaria immitis* of dogs. *J. A. V. M. A.*, **176**: 1170-1172, (1980)
- 7) 北野訓敏・遠山俊光・上原吉昭・金子進: ミルベマイシンDの駆虫活性について. 第97回日本獣医学会講演要旨集, 115, (1984)
- 8) 小川茂雄・大石 勇: 犬糸状虫症の予防. *獣医畜産新報*, **754**: 293-298, (1984)
- 9) 黒川和雄: 犬糸状虫症の実態(外科)と感染予防対策. *獣医畜産新報*, **754**: 289-292, (1984)
- 10) 松沼尚史・平野光一・木村邦雄・宮腰昶宏・山下和男・増田 裕: Milbemycin-D のマウスおよびラットにおける急性毒性ならびにラットにおける経口投与亜急性毒性試験. *三共研年報*, **35**: 71-97, (1983)
- 11) McCall, J. W., Lindemann, B. A. and Porter, C. A.: Prophylactic activity of avermectins against experimentally induced *Dirofilaria immitis* infection in dogs. *HEARTWORM SYMPOSIUM '80*, 126-130, (1981)
- 12) 大石 勇: 犬糸状虫症. *獣医畜産新報*, **754**: 271-274, (1984)
- 13) 大石 勇: 犬糸状虫寄生予防における最近の知見. *SMALL ANIMAL CLINIC*, **86**: 3-9, (1983)
- 14) 大石 勇: 犬糸状虫寄生診断における最近の知見. *SAC の会第12回シンポジウム『循環器疾患としての犬糸状虫症』*, 20-22, (1982)
- 15) 大石 勇: 獣医臨床寄生虫学, *獣医臨床寄生虫学編集委員会編*, 文永堂, 東京, 438-451, (1979)
- 16) 大石 勇・小林茂雄・久米清治: 犬糸状虫症の化学療法に関する研究. 犬における Diethylcarbamazine (DEC) の副作用について(予報). *日本獣医学雑誌*, **25** (学会号): 435-436, (1963)
- 17) 大久保義夫・吐山豊秋: 家畜薬理学, 養賢堂, 東京, 366-367, (1981)
- 18) 大久保義夫・吐山豊秋: 家畜薬理学, 養賢堂, 東京, 371, (1981)
- 19) Powers, K. G., Parbuoni, E. L. and Furrow, R. D.: *Dirofilaria immitis*: I. Adverse reactions associated with diethylcarbamazine therapy in microfilaremic dogs. *HEARTWORM SYMPOSIUM '80*, 108-116, (1981)
- 20) 桜井雄一郎・駒田栄司・三瓶 清・佐々木俊道・大石 勇・小笠原成郎: 犬糸状虫自然感染に対する Levamisole hydrochloride の長期連続投与による予防効果. *SMALL ANIMAL CLINIC*, **86**: 31-32, (1983)
- 21) 三共株式会社特品営業部開発課: ミルベマイシンDの基礎研究報告.
- 22) 多川政弘・江島博康・滝山 昭・黒川和雄: *Dirofilaria immitis* 感染に対する Milbemycin-D の予防効果 1. 人工感染犬における最適投与量の決定. 第96回日本獣医学会講演要旨集, 93, (1983)
- 23) 多川政弘・江島博康・滝山 昭・黒川和雄: *Dirofilaria immitis* 感染に対する Milbemycin-D の予防効果 2. 人工感染犬における投与適期の決定. 第97回日本獣医学会講演要旨集, 121, (1984)
- 24) 谷山光司・山沢捷子・佐川輝男・大垣智子・石川聖孝・大石 勇: 犬糸状虫の予防に関する研究 Levamisole

hydrochloride の長期連続投与の副作用. SMALL ANIMAL CLINIC, 86: 30-31, (1983)

25) 吐山豊秋: レバミゾールの薬理学 SMALL ANIMAL CLINIC, 86: 16-21, (1983)

Summary

In order to evaluate the prophylactic efficacy of Milbemycin D against *Dirofilaria immitis* infection as well as its safety, some experimental studies were carried out.

The results obtained were as follows:

1) The 150 Filaria-free dogs (control group 75 and experimental group 75) used in this study were exposed to natural infection from April to November. Experimental group were medicated orally with 1 mg/kg of Milbemycin D every 5 weeks during the infectious season. The infection was confirmed by necropsy. Live heart worms were observed in case of the 34 of the 69 control (non-medicated) dogs (infection rate of 49.3%); while none was detected in experimental (medicated) dogs: thus in this experiment Milbemycin D being proved 100% effective in preventing infection of *Dirofilaria immitis*.

2) In a safety test conducted by us, some types of adverse reaction were observed in 19 cases of the medicated 67 dogs. Major symptoms observed in these reactions were loss of activity, ataxia and vomiting. The microfilaremic dogs showed high reaction-inducement rate. A remarkable difference of the frequency and severity of reactions was noted between the following two cases of dogs medicated for the first time and those given the same drug for the second time with some duration. All of the dogs showing reactions recovered completely without any treatment given on them. All of these adverse reactions observed in this series of study were not considered to be fatal to dogs and therefore these reactions seem to be clinically negligible.

3) In the body temperature and heart rate no abnormal changes were noted after the administration of Milbemycin D on all experimental groups.

4) A remarkable decrease of microfilaria was noted in peripheral blood after the administration of Milbemycin D.

5) Accordingly Milbemycin D is most effective as a prophylactic agent against *Dirofilaria immitis* infection, so far as efficacy, safety and infrequency of dosing drug are concerned.